

藤黄属植物 笼状咕吨酮类化合物 研究概况

高雪梅 著



科学出版社

藤黄属植物笼状咕吨酮类 化合物研究概况

高雪梅 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

笼状咕吨酮是藤黄属植物中重要的抗癌活性成分,其结构独特,是抗癌活性成分研究热点。但目前尚没有人对已分离得到的笼状咕吨酮进行全面的归纳总结,本书主要讨论藤黄属植物中的笼状咕吨酮类化合物。全书分为两篇,上篇对藤黄科藤黄属植物中丰富的笼状咕吨酮类化合物的提取分离、结构特点和合成方法、生物活性和应用前景等进行了总结;下篇收集了国内外迄至 2014 年所报道的藤黄属植物笼状咕吨酮类化合物的来源、结构、理化常数、波谱数据和生物活性。

本书可供从事药学、植物化学等相关专业的科研人员及大专院校有关专业的学生参考阅读。

图书在版编目(CIP)数据

藤黄属植物笼状咕吨酮类化合物研究概况/高雪梅著. —北京:科学出版社, 2016.8

ISBN 978-7-03-049581-5

I. ①藤… II. ①高… III. ①藤黄属-植物-化合物-研究
IV. ①Q949.758.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 190850 号

责任编辑:杨 岭 郑述方/责任校对:贾娜娜

责任印制:余少力/封面设计:墨创文化

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

成都锦瑞印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 8 月第 一 版 开本:720×1000 B5

2016 年 8 月第一次印刷 印张:13

字数:262 000

定价:88.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《藤黄属植物笼状咕吨酮类化合物研究概况》

编写组成员

(排名不分先后顺序)

高雪梅	徐宏喜	吉炳琨	韩全斌
蒋孟圆	李千鹏	杨光宇	尚善斋
胡秋芬	王 欢	崔 笛	江志勇
黄相中	曾广智	杨青松	杨海英
杜 刚	潘小霞	刘文星	梅双喜

前 言

藤黄属植物是一类重要的药用植物，其主要成分表现出多种生物活性，尤其在抗癌活性方面有突出的研究价值，是一种从天然产物中寻找药物先导化合物的宝贵资源。目前，藤黄属植物是抗癌活性成分研究的热点，本课题组已经从几种藤黄属植物中分离得到一些新颖的化合物，具有较好的活性。笼状咕吨酮是藤黄属植物中重要的抗癌活性成分，其结构独特，是抗癌活性成分研究的热点。但目前尚没有人对已分离得到的笼状咕吨酮进行全面的归纳总结，本书主要讨论藤黄属植物中的笼状咕吨酮类化合物。全书分为两篇，上篇对藤黄科藤黄属植物中丰富的笼状咕吨酮类化合物的提取分离、结构特点和合成方法、生物活性和应用前景等进行了总结；下篇收集了国内外迄至 2014 年所报道的藤黄属植物笼状咕吨酮类化合物的来源、结构、理化常数、波谱数据和生物活性。由于文献报道笼状咕吨酮化合物的画法及原子编号不完全一致，为方便读者参考原文献，书中上篇结构画法按统一格式，而下篇中结构画法和编号均与原文献一致。

本书可供从事药学、生物化学、植物化学、食品化学等方面的科研人员及大专院校有关专业的师生参考阅读。

本书的出版得到了国家自然科学基金的支持（项目批准号：21002085 和 21362044），同时科学出版社的郑述方老师为本书的顺利出版、发行做了大量的工作，在此表示由衷的谢意！

由于作者水平有限，书中难免有欠缺与疏漏之处，敬请广大读者批评指正。

高雪梅

2016 年 5 月 29 日

目 录

上篇 藤黄属植物笼状咕吨酮成分结构特点、合成方法、生物活性和应用

第一章 中药藤黄和藤黄属植物	3
第一节 中药藤黄	3
第二节 富含笼状咕吨酮的藤黄属植物	4
第二章 笼状咕吨酮的结构、波谱特点、合成和生物活性	12
第一节 笼状咕吨酮的结构特点	12
第二节 笼状咕吨酮的波谱特点	13
一、红外 IR、紫外 UV 和旋光 OR	13
二、质谱 MS	13
三、核磁共振波谱	15
四、笼状咕吨酮的分析方法	16
第三节 笼状咕吨酮的生物合成	18
第四节 笼状咕吨酮的化学合成进展	20
一、桥状三环核心结构的合成	20
二、笼状咕吨酮的全合成	21
第五节 笼状咕吨酮的生物活性	23
一、抗病毒活性	23
二、抗菌活性	24
三、神经活性	24
四、抗癌活性	25
五、藤黄酸的抗癌活性机制	26
第六节 藤黄酸作为潜在抗癌药物的开发	35
一、毒性和安全性	35
二、临床实验	36
三、结构修饰和构效关系	37
四、新藤黄酸和 gambogenic acid	39
五、藤黄酸的剂型研究及制备方法	40
参考文献	44

下篇 藤黄属植物笼状咕吨酮类成分的植物来源、物理常数、
波谱数据和生物活性

第一章 藤黄属植物笼状咕吨酮类成分的植物来源、分子式及分子量	57
第二章 藤黄属植物笼状咕吨酮类化合物物理常数、波谱数据和生物活性	61
参考文献	197

上篇 藤黄属植物笼状咕吨酮成分结构特点、 合成方法、生物活性和应用

第一章 中药藤黄和藤黄属植物

第一节 中药藤黄

藤黄, 英文名 gamboge, 别名玉黄、月黄, 是藤黄科植物藤黄 *Garcinia hanburyi* Hook.f. (clusiaceae) 树干裂口处分泌的干燥树脂。在植物开花之前, 于离地约 3m 处将茎干的皮部作螺旋状的割伤, 伤口内插一竹筒, 盛受流出的树脂, 加热蒸干, 用刀刮下, 即为藤黄。树脂为不规则的圆柱形或块状, 直径 3~5cm, 显红黄色或橙棕色而带蜡样的光泽, 外被黄绿色粉霜, 可见纵条纹。质硬脆, 较易击碎, 断面平滑, 呈贝壳状或有空腔, 用水研和则呈黄色乳剂, 投火中则燃烧。气微, 味辛辣, 有毒, 以半透明、色红黄者为佳, 黑色者次之^[1]。其作为传统染料和绘画颜料早在唐代以前即从东南亚国家输入我国。最早使用藤黄的记载是 8 世纪的东亚, 那时它被用作黄色的水彩颜料^[2]。使用藤黄作为黄色墨水的证据存在于 12 世纪画在黑纸上的泰国源氏物语的画卷^[2]。与此同时, 藤黄作为民族民间医药使用也已有数百年历史。传统中医学认为, 藤黄味苦涩、有毒, 具有攻毒、蚀疮、破血散节等功效。近几个世纪, 藤黄在民间被用于治疗痈疽肿毒、溃疡、湿疮、肿瘤、顽癣、跌打肿痛、疮伤出血、烫伤、慢性皮炎、痔疮和褥疮, 并可治绦虫及水肿^[1]。中国古代多本医药书籍记载了藤黄的药用功效, 《本草纲目》: “海藤汁名‘藤黄’, 有毒, 杀虫”; 《本经逢原》: “藤黄性毒, 而能攻毒, 故治虫牙蛀齿, 点之即落。毒能损骨, 伤肾可知”; 《得宜本草》: “服藤黄药, 忌吃烟。按三黄宝蜡丸、黎峒丸, 俱用藤黄, 以其善解毒也。有中藤黄毒者, 食海蜇即解”; 《纲目拾遗》: “治痈疽, 止血化毒, 敛金疮, 亦能杀虫”。

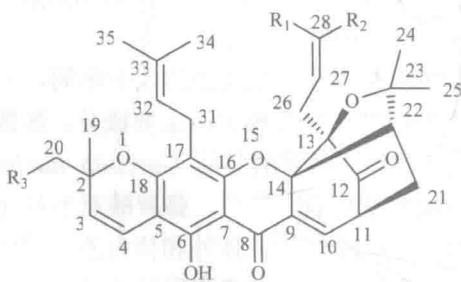
由于藤黄对多种癌细胞显示出较强的细胞毒活性, 在过去的几十年间, 人们对其化学成分抗肿瘤药理活性进行了大量研究^[3-8]。作为藤黄的主要成分, 藤黄酸不仅是其主要的颜料物质也是主要的活性化合物。藤黄酸是从 *Garcinia hanburyi* 的树脂中提取分离得到的, 是笼状咕吨酮的典型代表^[3, 9, 10]。藤黄酸对多种癌细胞显示出很强的细胞毒活性, 其 LD_{50} 低于 $1\mu\text{mol/L}$ ^[3, 11]。体外和体内的药理研究均表明藤黄酸能有效抑制多种人类癌细胞的生长(如肺癌细胞和肝癌细胞)并阻止癌细胞转移和血管再生^[4, 12-15]。此外藤黄酸在不同的动物实验中都表现出可耐受性, 这表明藤黄酸的作用可能具有选择性, 只对癌细胞有抑制作用, 对正常细胞没有作用^[3, 10, 16]。藤黄酸作为一个候选静脉注射抗癌药物, 已被中国食品和药品监督管理局允许进入二期临床实验^[17]。而藤黄酸抗癌活性的作用机制似乎非常复杂, 这引起了全世界药理学界的广泛关注。人们提出了多种作用机制, 如诱导细胞凋亡、细胞周期阻滞、端粒酶抑制和抑制血管再生活性^[18]。进一步研究

还表明藤黄酸能抑制 NF- κ B 信号通道并通过与铁传递蛋白受体的相互作用诱导细胞凋亡, 而且还能活化 T 淋巴细胞^[19, 20]。藤黄酸的其他分子目标还有 *bcl-2* 基因家族^[21]、survivin 凋亡抑制基因^[22]、拓扑异构酶 II α ^[23]、p53/mdm2^[24]和微管解聚蛋白 stathmin 1^[25]。随着藤黄酸作为一个新的抗癌药物的研发, 笼状咕吨酮也成为天然药物化学等相关领域研究的热点。

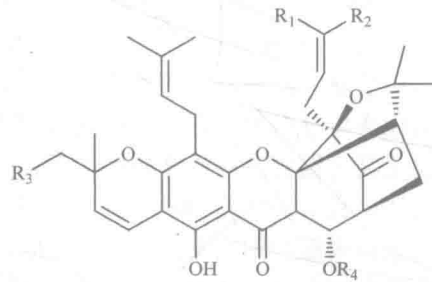
第二节 富含笼状咕吨酮的藤黄属植物

藤黄属 (*Garcinia*) 植物全世界约 450 种, 主要分布在热带亚洲、澳大利亚东北部、马达加斯加、热带非洲及非洲南部、波利尼西亚西部和热带美洲, 属于泛热带分布。中国有该属植物 20 种, 产台湾南部、福建、广东、海南、广西南部、云南南部、云南西南部至西部、西藏东南部、贵州南部和湖南西南部等南部省区^[26]。藤黄属植物是天然咕吨酮类成分的主要资源之一, 富含异戊烯基取代的咕吨酮, 这类成分结构新颖多样, 且具有广泛的药理活性, 尤以藤黄酸 (gambogic acid) 为代表的笼状咕吨酮最具特色, 具有广谱强效的抗肿瘤活性, 是近年来抗肿瘤天然产物的研究热点之一。

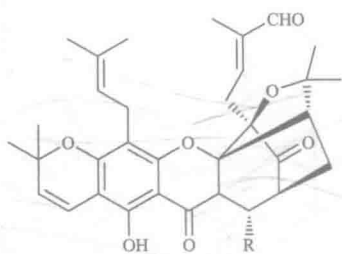
从化学分类学的观点看, 藤黄属植物被分为两个组。一组富含笼状咕吨酮的 *G. hanburyi* 和 *G. morella* (图 1-1), 另一组则富含普通咕吨酮。尽管藤黄属植物全世界大约有 450 种, 但笼状咕吨酮仅在其中的五种, 即 *G. morella*、*G. hanburyi*、*G. bracteata*、*G. gaudichaudii* 和 *G. scortechinii* 中被发现 (图 1-2~图 1-4), 其他种中仅有一般的异戊烯基取代咕吨酮^[27-35]。然而, 少数几个种, 如 *G. cantleyana*^[36]、*G. urophylla*^[37]、*G. lateriflora*^[38, 39]和 *G. forbesii*^[40], 也含有少量笼状咕吨酮 (31, 89~95, 图 1-5), 说明这些种是介于两个组之间的种。



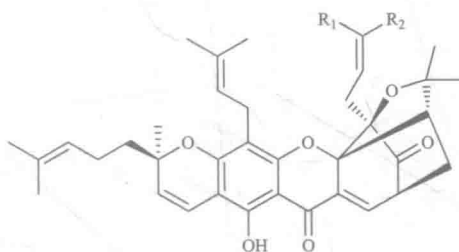
	R ₁	R ₂	R ₃
1	CHO	CH ₃	H
2	CH ₃	CHO	H
3	CH ₃	CH ₃	H
4	COOH	CH ₃	H
5	CH ₃	COOH	H
6	CH ₂ OH	CH ₃	H
33	CH ₃	CH ₃	IPL
34	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H
35	CH ₃	CH ₂ OH	H



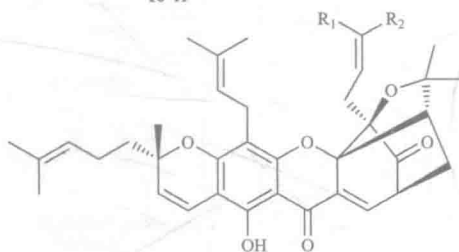
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
7	CH ₃	CHO	H	CH ₂ CH ₃
8	CHO	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃
20	CH ₃	CHO	H	CH ₃
21	COOH	CH ₃	H	CH ₃
22	COOH	CH ₃	IPL	CH ₃
23	COOH	CH ₃	IPL	CH ₂ CH ₃



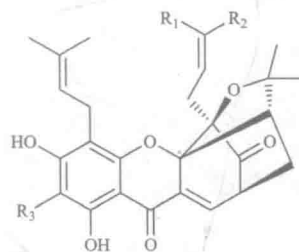
R
9 OCH_2CH_3
10 H



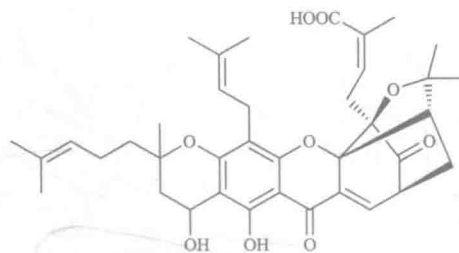
R₁ R₂
11 COOH CH_3
13 CH_3 COOH
15 COOH CH_2OH



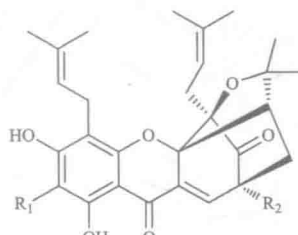
R₁ R₂
12 COOH CH_3
14 CH_3 COOH
16 COOH CH_2OH



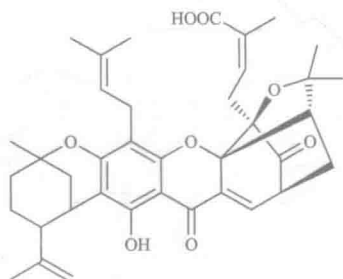
R₁ R₂ R₃
17 COOH CH_3 GRL
18 CH_3 COOH GRL
24 CHO CH_3 GRL
25 CH_3 CHO GRL
26 COOH CH_3 IPL
27 CH_3 CH_3 IPL
28 CH_3 CH_3 GRL
29 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$ CH_3 GRL



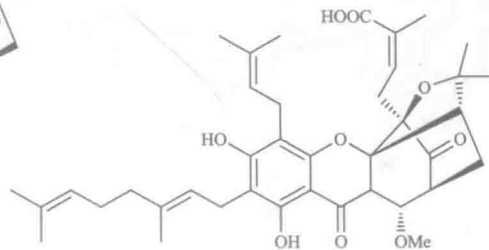
19



R₁ R₂
30 H IPL
31 H H
32 IPL H



36



37

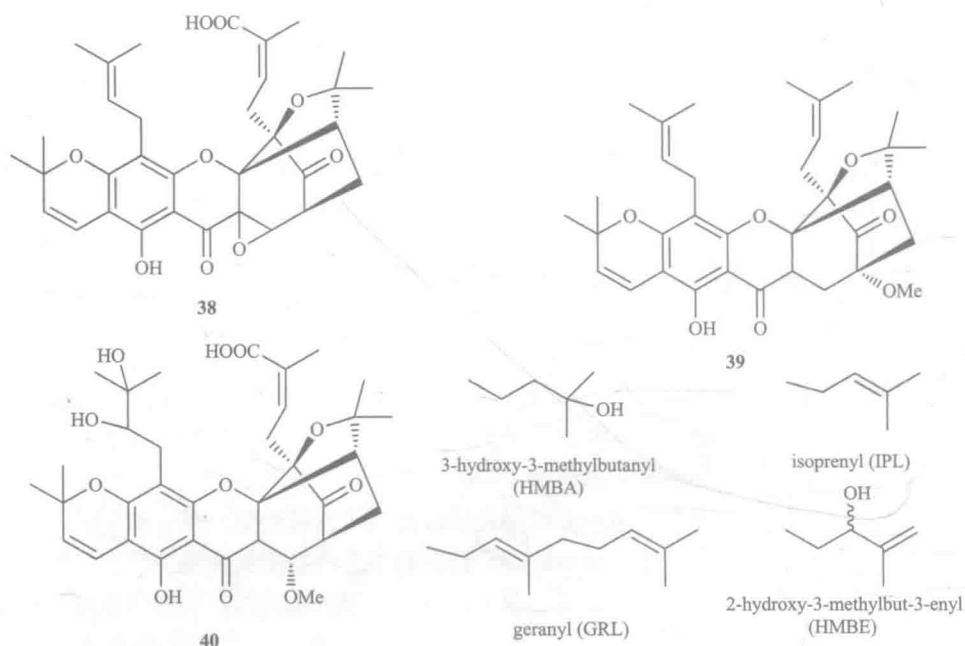


图 1-1 *G. hanburyi* 和 *G. morella* 中笼状咕吨酮化学结构

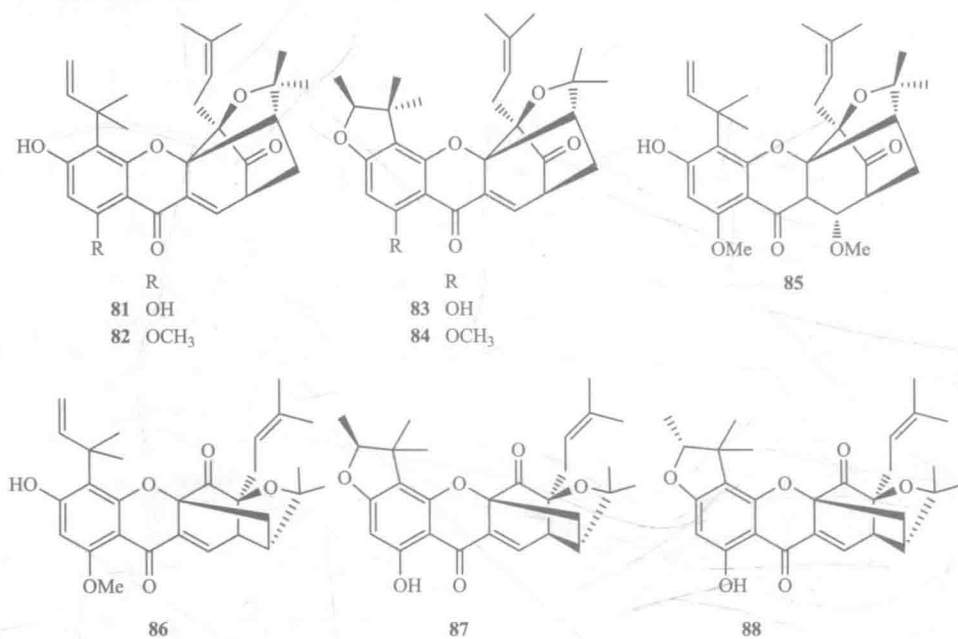
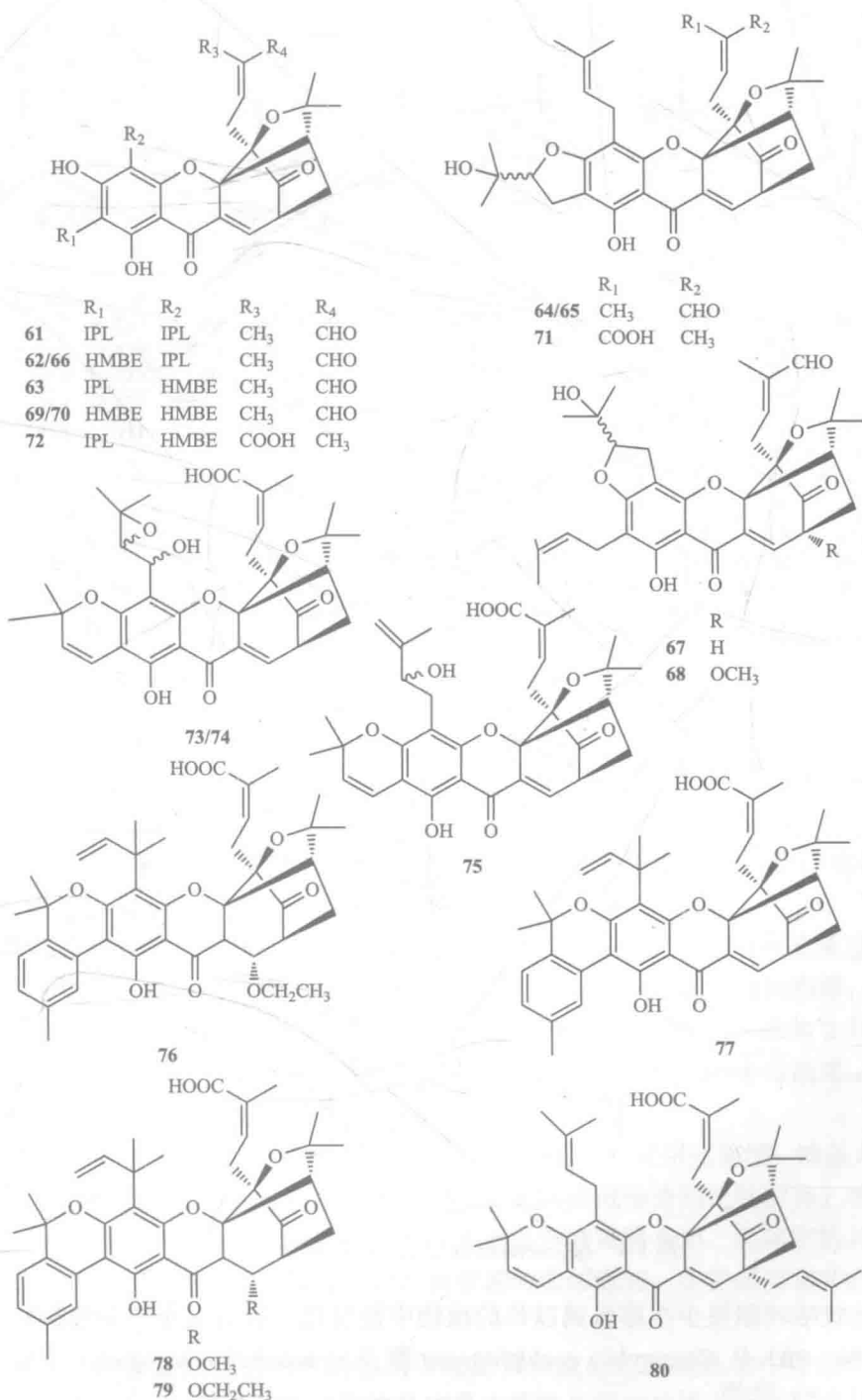
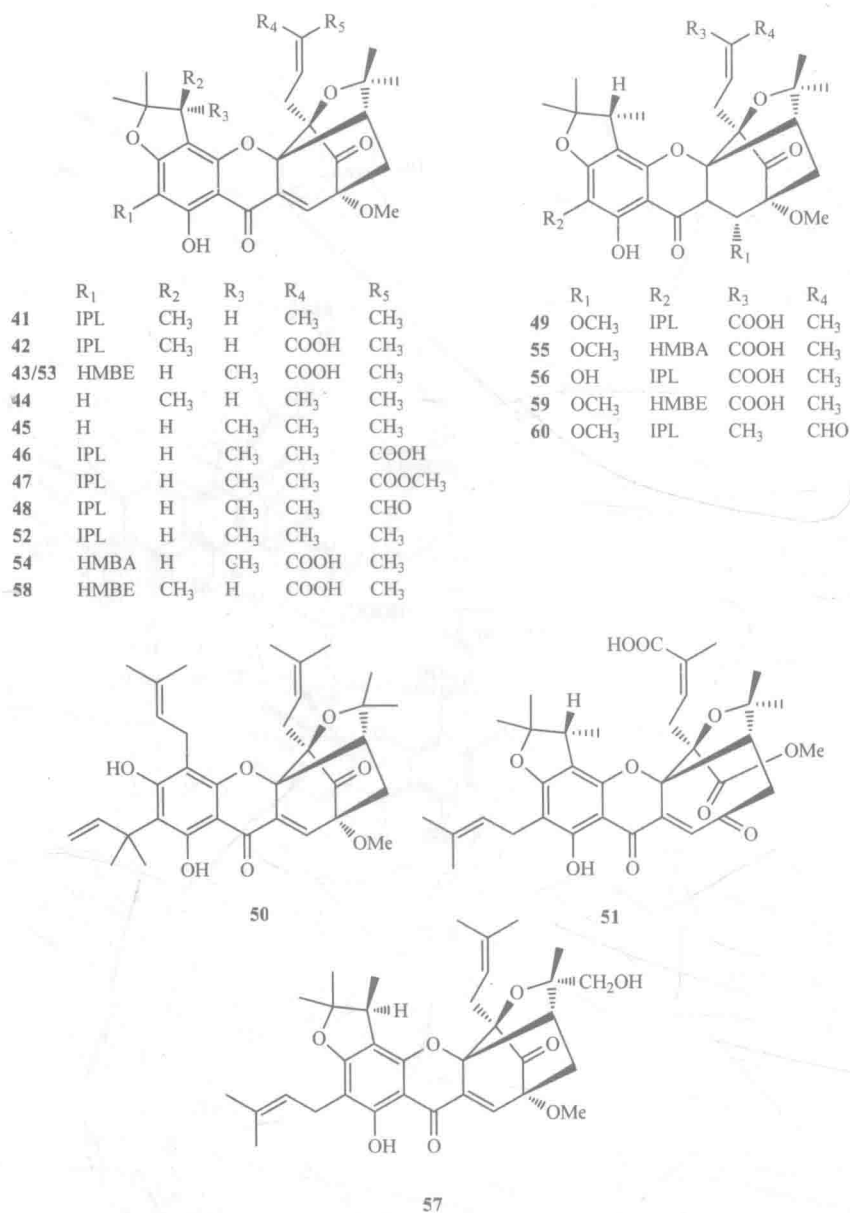


图 1-2 *G. bracteata* 中笼状咕吨酮化学结构

图 1-3 *G. gaudichaudii* 中笼状咕吨酮化学结构

图 1-4 *G. scortechinii* 中笼状咕吨酮化学结构

笼状咕吨酮很少在藤黄属以外的植物中被发现，目前仅有四个笼状咕吨酮(83, 96~98)从 *Cratoxylum cochichinense* 和 *Dasymaschalon sootepense* 中分离得到(图 1-5) [41-43]。

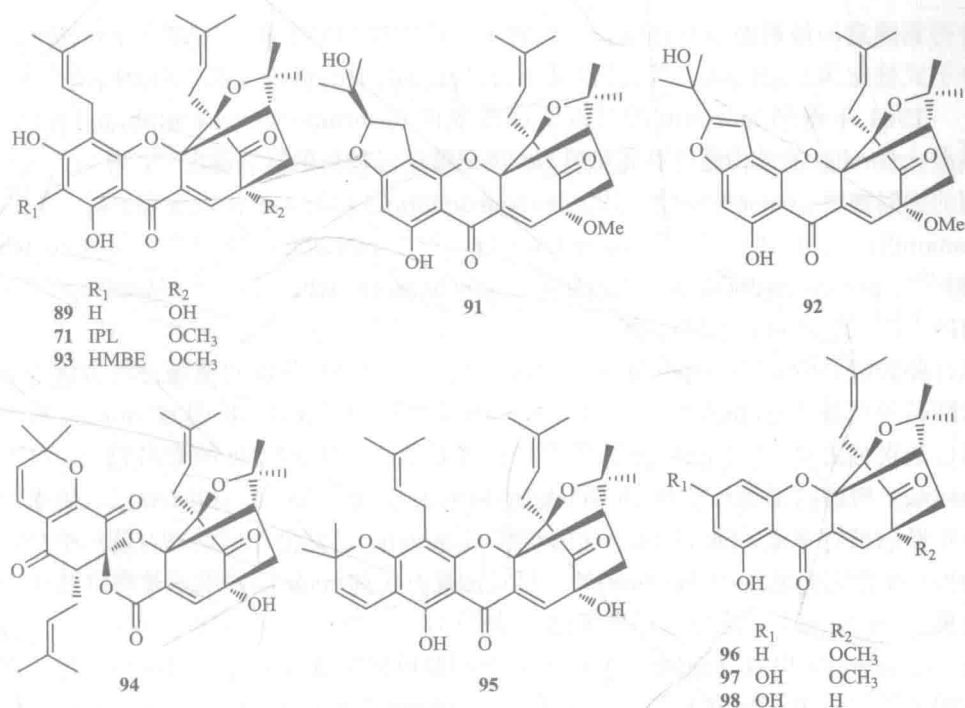


图 1-5 其他植物中笼状咕吨酮化学结构

Garcinia morella

G. morella 是产于印度、斯里兰卡和菲律宾南部的藤黄属植物, 又称印度藤黄。为常绿乔木, 高 12m, 树皮较光滑, 棕褐色^[44]。

单叶交互对生, 叶柄管状, 光洁无毛, 长 0.6~1.5cm, 基部有护套覆盖; 叶为光洁无毛的革质, 叶片约 (6.5~15) cm × (3.5~8) cm, 通常为椭圆形, 有时为窄的倒卵形; 二级叶脉 6~8 对, 三级叶脉不明显; 花期 12 月~次年 2 月, 花雌雄异株, 雄花腋生, 呈束状; 雌花比雄花大, 腋生, 单生; 5~6 月结果, 果实椭圆形, 直径约 2cm, 成熟时黄色^[44]。

成熟果实可食用, 但非常酸, 可切片后晒干保存, 也可用盐腌渍。博多人 (居住在印度东北部阿萨姆邦、梅加拉亚邦及孟加拉国操藏缅语的民族群体) 将其未成熟的果实作为蔬菜和鱼一起烹饪, 也可煮后做成酸辣酱食用。在阿萨姆邦, 人们将晒干的切片加入黑绿豆做成一种很受欢迎的微酸咖喱。干的果实切片还被民间用于治疗痢疾^[44]。

第一个被报道的笼状咕吨酮是从印度藤黄种皮的乙醇提取物中结晶得到的 morellin (1)^[1]。尽管这个化合物的晶体是大而容易得到的橘黄色针状晶体, 能用于 X 射线衍射的晶体衍生物却难以得到。很长一段时间里, morellin 的结构都

未得到确定,最初的一些化学工作得到了一些错误的分子式,1937年 morellin 的分子式被定为 $C_{30}H_{34}O_6$ [45,46],接着又因为其部分结构的确定被改为 $C_{33}H_{36}O_7$ [47-49]。

1961年得到 morellin 的对溴苯磺酰氯酯 (*p*-bromobenzenesulphonyl ester) 单晶,morellin 的结构通过对其对溴苯磺酰氯酯的晶体衍射得到确定^[50]。此后,一系列的类似物如 isomorellin (2) [51]、desoxymorellin (3) [52]、morellic acid (4) [53, 54]、isomorellic acid (5) [53, 54]、morellinol (6) [55]、moreollin (7) [56]、isomoreollin (8) [56]、ethoxydihydroisomorellin (9) [52]、dihydroisomorellin (10) [52]和 gambogic acid (11) [57, 58]的结构也相继得到确定。

藤黄酸是否是 *G. morella* 的主要成分始终是一个有争议的问题。通常认为藤黄酸是中药藤黄 gamboge (*G. hanburyi* 的树脂)的主要成分。然而 *G. morella* 的树脂也被误称为藤黄 “gamboge” [59, 60]。这种混淆与 *G. hanburyi* 的命名有关。产生 gamboge 树脂的植物最初被 Dr. Hanbury 命名为 *G. morella* var. *pedicellata*。后来一个年轻的植物学家,Dr. Hooker 认为这和 *G. morella* 是完全不同的种,是一个全新的种,并把它命名为 *G. hanburyi* [61]。尽管如此,*G. morella* 的树脂还是被继续叫做藤黄 “gamboge”,这导致了更多的混淆^[60]。

G. morella 和 *G. hanburyi* 是藤黄属中相似但化学成分完全不同的两个种。据文献报道^[58, 59, 62-64],藤黄酸仅存在于 *G. hanburyi* 中而在 *G. morella* 中没有,与此相反的是 morellin (1) 只在 *G. morella* 中,却很少在 *G. hanburyi* 中找到。因此,含有藤黄酸的应该是 *G. hanburyi* 而不是 *G. morella*。

G. hanburyi

藤黄,常绿乔木,高 15~18m。小枝四棱形。单叶对生,几无柄;叶片薄革质,阔披针形,长 9~13cm,先端尖,基部楔形,全缘或微波状。花单生或为聚伞花序;两性与单性花共存;花绿白色,无梗;萼片 5,花瓣 5;雄花通常 2~3 朵簇生,雄蕊多数,花丝短,花药 1 室,横裂;雌花具退化雄蕊 12 枚,其基部合生而环绕子房周围,子房上位,平滑无毛,柱头盾形,为不整齐之裂片或瘤块,4 室。浆果,径约 2cm。种子 4 颗。花期 11 月,果熟期次年 2~3 月。原产柬埔寨及马来西亚,印度、泰国、越南亦产。现我国广东、广西有引种栽培。

藤黄树含藤黄酸 (gambogic acid)、别藤黄酸 (alogambogic acid)、新藤黄酸 (neogambogic acid)。很长一段时间里,藤黄酸被认为是不能分离的 C-2 差向异构体混合物。2002 年,第一次得到 *R*-藤黄酸的吡啶盐晶体并做了 X 射线衍射^[65, 66]。它的 *S*-藤黄酸差向异构体后来也用色谱手段分离得到^[67, 68],除了 gambogic acid (11) 和 epigambogic acid (12) 外,还分离到两对差向异构体: isogambogic acid (13) 和 epiisogambogic acid (14), 30-hydroxygambogic acid (15) 和 30-hydroxyepigambogic acid (16) [63, 69]。目前报道的从 *G. hanburyi* 中分离得到有 40 余个笼状咕吨酮^[70-75]。